

莫西沙星对社区获得性肺炎患者药代动力学及凝血功能的影响

戴 薇, 戴 颖*

(江苏省中西医结合医院 药学部, 江苏 南京 210028)

[摘 要] **目的:** 研究莫西沙星对社区获得性肺炎患者的药代动力学及凝血功能的影响。**方法:** 社区获得性肺炎患者 80 例随机均分为莫西沙星组和左氧氟沙星组, 分别静脉给予相应药物; 检测两组患者治疗后血清和肺泡灌洗液中的药物浓度、药物在肺组织中的穿透率及在血清中的清除半衰期, 比较治疗前后两组患者纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)、血小板计数及凝血酶时间, 观察治疗效果及不良反应。**结果:** 莫西沙星组患者血清和肺泡灌洗液中的药物浓度高于左氧氟沙星组, 药物在肺组织中的穿透率高于左氧氟沙星组, 血浆清除半衰期大于左氧氟沙星组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后两组患者 FIB 水平低于治疗前, AT-Ⅲ水平、血小板计数和凝血酶时间均高于治疗前, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 莫西沙星组患者 FIB 水平低于左氧氟沙星组, 莫西沙星组 AT-Ⅲ水平、血小板计数和凝血酶时间均高于左氧氟沙星组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 莫西沙星组临床总有效率高于左氧氟沙星组, 不良反应发生率低于左氧氟沙星组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 莫西沙星在治疗社区获得性肺炎时的药代动力学稳定, 有助于患者凝血功能的改善。

[关键词] 莫西沙星; 左氧氟沙星; 社区获得性肺炎; 药代动力学; 凝血功能

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)12-1462-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.12.020

Effect of Moxifloxacin on Pharmacokinetics and Coagulation Function in Community Patients with Acquired pneumonia

DAI Wei, DAI Ying

(Department of Pharmacy, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of moxifloxacin on pharmacokinetics and coagulation function in community patients with acquired pneumonia. **Methods:** Eighty community patients with acquired pneumonia were randomly divided into moxifloxacin group and levofloxacin group, respectively, and the corresponding drugs were administered intravenously. The drug concentration and half-life were measured in the serum and alveolar lavage fluid after treatment. The drug penetrability in the lung tissue is also examined. The fibrinogen (FIB), anti-thrombin-Ⅲ (AT-Ⅲ), platelet count and thrombin time were measured before and after drug treatment. The therapeutic effect and adverse reactions were observed. **Results:** The drug penetration rate in the lung tissue and the drug concentrations in serum and alveolar lavage fluid were higher in moxifloxacin group than in the levofloxacin group ($P < 0.05$ and $P < 0.05$, respectively). The plasma half-life was longer in moxifloxacin group than that in levofloxacin group ($P < 0.05$); the FIB levels were lower than those before treatment ($P < 0.05$), whereas the AT-Ⅲ level, platelet count and thrombin time were higher than those before treatment ($P < 0.05$); after treatment, the FIB levels, platelet count and thrombin time in moxifloxacin group were

* 通信作者 E-mail: 929855619@qq.com

网络出版时间: 2018-12-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181222.1447.020.html>

lower than those in levofloxacin group ($P < 0.05$), whereas the level of AT-III in the moxifloxacin group was higher than that in the levofloxacin group ($P < 0.05$). The total clinical efficient rate in moxifloxacin group was significantly higher than that in levofloxacin group, whereas the incidence of adverse reactions was lower than that in the levofloxacin group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The pharmacokinetics of moxifloxacin in the treatment of community patients with acquired pneumonia is very stable and helpful to the improve patient coagulation function.

[**Key words**] moxifloxacin; levofloxacin; patients with community acquired pneumonia; pharmacokinetics; blood coagulation function

社区获得性肺炎是指在医院外感染引起的肺实质性炎症,主要由支原体、细菌及病毒等感染引起,患者的临床表现主要为咳嗽、鼻塞、胸闷等,严重影响着我国居民的生活质量^[1]。社区获得性肺炎的发病和发展,与患者的炎症程度及凝血功能相关指标有关,但作用机制不明确^[2]。莫西沙星的主要优点是抗菌能力强、抗菌谱广^[3],国内关于莫西沙星治疗社区获得性肺炎过程中的药代动力学研究较少,本文探讨莫西沙星对社区获得性肺炎患者的药代动力学及凝血功能的影响,报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

选取2016年2月~2017年8月就诊的社区获得性肺炎患者80例,男45例、女35例,年龄25~70岁、平均 (47.6 ± 12.5) 岁。纳入标准:符合中华医学会对社区获得性肺炎的诊断标准(前期症状明显,具有全身毒血症等)。排除标准:患有心脏病、肝肾功能不全、造血功能障碍及对莫西沙星过敏患者,2周内服用抗生素、抗凝药物患者及妊娠期妇女。将患者随机均分为莫西沙星组和左氧氟沙星组,莫西沙星组男26例、女14例, (48.5 ± 11.2) 岁;左氧氟沙星组患者男19例、女21例, (50.4 ± 10.6) 岁。两组患者性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者对本研究均知情,签署知情通知书,研究获得伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗 莫西沙星组患者静脉给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液,400 mg 盐酸莫西沙星加入250 mL的生理盐水中,1次/d,滴注时间90 min;左氧氟沙星组患者静脉给予左氧氟沙星注射液,剂量和用法同莫西沙星组;两组均连续治疗2 d。在治疗过程中,禁止患者饮酒、饮茶、喝含有咖啡因的饮

料,禁止患者剧烈活动和长时间的阳光暴晒。

1.2.2 标本采集与处理 分别抽取患者治疗前及每次用药后的静脉血5 mL,即刻1 000 r/min离心20 min分离上层血清,放入洁净的EP试管中,在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待用,于患者用药后进行支气管肺泡灌洗,支纤镜插入右肺中叶亚段,取0.9%生理盐水50 mL灌入肺泡中,全部吸出后取4 mL,以1 000 r/min离心20 min,提取上清液,在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

1.3 观察指标

1.3.1 药物浓度检测 采用高效液相色谱法(HPLC)检测药物浓度。将分离的血清和肺泡灌洗液注入仪器中,由流动相带入色谱柱中,各组分依据其极性的大小,在柱内依次被分离,并进入检测器,由数据处理系统记录和处理色谱信号,各信号产生的色谱峰与标准品的色谱峰进行比对。采用DSA 3.0软件(上海博家医药科技有限公司)以非房室模型计算药物清除半衰期和肺组织穿透率。

1.3.2 凝血相关指标检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆中纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、抗凝血酶-III(Antithrombin-III, AT-III)水平,按照ELISA试剂盒(R&D Systems公司,美国)说明书操作,采用全自动血液细胞分析仪(BC-5000,盛世达医疗设备有限公司)计数血小板及凝血酶时间。

1.3.3 疗效判断 根据临床药效评定标准^[4-5],痊愈即患者症状、体征、实验室检查及病原学检查4项均恢复正常;显效即患者病情有明显好转,4项中有1项未完全恢复正常;有效即患者病情有一定好转,但不明显;无效即患者病情无明显改善甚至更严重。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.3.4 不良反应 记录患者在用药过程中出现的不良反应,及时对患者进行药量控制。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计数

资料采用百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 进行描述,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 则说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 药代动力学的相关指标

莫西沙星组患者血清及肺泡灌洗液的药物浓度高于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);莫西沙星组药物在肺组织中的穿透率高于左

氧氟沙星组,血液中的清除半衰期时间大于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 凝血相关指标

治疗前莫西沙星组和左氧氟沙星组患者凝血相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者 FIB 水平低于治疗前,AT-Ⅲ水平、血小板计数和凝血酶时间均高于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,莫西沙星组患者 FIB 水平低于左氧氟沙星组,莫西沙星组 AT-Ⅲ水平、血小板计数和凝血酶时间均高于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者药代动力学相关指标比较

Tab. 1 The pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin

组别	药物浓度		肺组织穿透率(%)	血清中清除半衰期(h)
	血清(mg/L)	肺泡灌洗液($\mu\text{g/g}$)		
莫西沙星组	4.23 \pm 1.05	8.89 \pm 5.26	375.5	12.02 \pm 1.05
左氧氟沙星组	3.05 \pm 0.05	6.72 \pm 3.62	225.8	5.12 \pm 2.12
t	7.09	2.14	19.75	18.44
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者治疗前后凝血相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Coagulation function-related Indexes before and after treatment

指标	时间	莫西沙星组	左氧氟沙星组	t	P
FIB(g/L)	治疗前	10.09 \pm 1.25	9.98 \pm 2.05	0.28	>0.05
	治疗后	3.40 \pm 0.84	6.25 \pm 1.25	11.96	<0.05
AT-Ⅲ(%)	治疗前	77.58 \pm 12.65	76.68 \pm 10.86	0.34	>0.05
	治疗后	106.15 \pm 12.06	88.66 \pm 11.63	6.60	<0.05
血小板计数($\times 10^9$ 个/L)	治疗前	200.47 \pm 36.73	199.78 \pm 35.68	0.08	>0.05
	治疗后	246.26 \pm 45.88	220.12 \pm 20.56	3.28	<0.05
凝血酶时间(s)	治疗前	11.05 \pm 1.25	10.98 \pm 1.21	0.25	>0.05
	治疗后	17.18 \pm 1.83	13.62 \pm 1.52	9.46	<0.05

2.3 疗效

莫西沙星组临床总有效率显著高于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.27, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后的临床疗效比较($n, \%$)

Tab. 3 Clinical efficacy after moxifloxacin or levofloxacin treatment

疗效	莫西沙星组	左氧氟沙星组
痊愈	10(25.00)	5(12.50)
显效	20(50.00)	15(37.50)
有效	8(20.00)	10(25.00)
无效	2(5.00)	10(25.00)
总有效率	38(95.00)	30(75.00)

2.4 不良反应

莫西沙星组患者服药后无明显不良反应,左氧氟沙星组患者发生恶心 1 例、腹泻 1 例、休克 1 例、呕吐 1 例,莫西沙星组不良反应发生率显著低于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.21, P < 0.05$)。

3 讨论

社区获得性肺炎是呼吸系统常见的一种疾病,主要是由病原菌感染引起,常见的病原菌主要有结核杆菌、肺炎链球菌、肺炎支原体、金黄色葡萄球菌等^[6]。研究发现,社区获得性肺炎发病机制主要是因为:病原体大量聚集,造成了局部的感染,病原

体也可以为呼吸道的正常菌毒性加强转变而来,其聚集的途径主要是通过空气、血液以及呼吸道相关菌的误吸等,患者呼吸道和自身免疫系统功能降低,对病原菌和病毒的抵抗能力减退而发病^[7-8]。刘婧^[9]指出社区获得性肺炎患者发病后,抗凝血酶-Ⅲ和纤维蛋白原出现了紊乱,说明社区获得性肺炎患者病情发展可能和凝血功能指标有关。。

莫西沙星是三代合成喹诺酮类抗菌药物,是临床治疗社区获得性肺炎的一线抗菌药物,抗菌谱广,作用较强,临床治愈率高^[10]。研究显示,莫西沙星与血清蛋白结合率低,用药 1~2 h 之后,可迅速达到有效血药浓度,并且可以维持在需要水平^[11]。对于患有严重的肺部感染的患者来说,支气管分泌物中药物浓度可以达到需要的水平^[12]。本研究结果显示,社区获得性肺炎患者使用莫西沙星后,血清中的药物浓度、肺泡灌洗液中的药物浓度、穿透率均高于左氧氟沙星组,血液中的清除半衰期时间大于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。可能与莫西沙星良好的药代动力学有关,具有完全吸收、血药浓度、消除清除半衰期长,组织分布广等特点。稳定的血药浓度对肺炎链球菌以及支原体已达到 15 倍的最低抑菌浓度,对治疗感染极其有利^[13]。

抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)是一种天然的抗凝蛋白,主要产生于肝脏及血管的内皮细胞,主要的作用是通过肽键和凝血酶的结合,对凝血酶的灭活具有促进作用,同时对纤维蛋白的溶解以及血液的凝固具有控制作用^[14]。血小板主要的作用是保护毛细血管完整,在止血、血栓过程中起作用。随着肺炎患者病情的不断加重,患者体内的血小板数量会出现逐渐降低的趋势,最终导致病死率的上升。莫西沙星组患者治疗后,AT-Ⅲ水平、血小板计数和凝血酶时间均高于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。纤维蛋白原(FIB)作为一种凝血蛋白质,其水平和血小板具有相关性。肺炎患者的 FIB 水平较高,说明患者体内的血液黏度增加,处于一种高凝的状态,最终的后果是导致血栓形成^[15]。治疗后,莫西沙星组患者的凝血功能均有改善, FIB 水平低于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

莫西沙星组临床总有效率显著高于左氧氟沙星组,不良反应发生率显著低于左氧氟沙星组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。莫西沙星与左氧氟沙星相比,细菌不易产生耐药性,患者对莫西沙

星的耐受性也较好,出现的不良反应和副作用少。

综上所述,莫西沙星在治疗社区获得性肺炎中的药代动力学稳定,有助于患者凝血功能的改善,值得在临床上推广应用。

4 参考文献

- [1] 倪倍倍,杨蕊,冷萍,等. 1 例社区获得性肺炎患者抗感染治疗分析[J]. 中国药业, 2017,26(23):77-79.
- [2] 诸慧,原永芳,金剑. 我院社区获得性肺炎住院患者抗菌药物使用情况分析[J]. 中国医药导报, 2017,14(29):132-136.
- [3] 喻理德,徐其雄,王星. 莫西沙星侧链合成方法改进[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2017,37(5):507-509.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 抗菌药物临床试验技术指导原则[M]. 药品评审中心, 2007:33.
- [5] 谢松梅,赵明. 我国抗菌药物临床疗效评价标准的思考与确定[J]. 中国临床药理学杂志, 2008,24(5):466-472.
- [6] PARLAK E S, ALISIK M, HEZER H, et. al. Evaluation of dynamic thiol/disulfide redox state in community-acquired pneumonia[J]. Saudi Med J, 2018,39(5):495-499.
- [7] 张安兵,袁小玲,夏秀琼,等. 社区获得性克雷伯菌肺炎并血流感染 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017,17(2):198-201.
- [8] 范彩云,杨锡燕. 社区获得性肺炎临床诊疗进展[J]. 心肺血管病杂志, 2016,35(1):65-67.
- [9] 刘婧. 非重症社区获得性肺炎患者与急性上呼吸道感染患者凝血功能结果比较[J]. 中国保健营养, 2017,27(28):147.
- [10] 王晓红,李勋光. 莫西沙星强化治疗结核性胸膜炎疗效观察[J]. 国际呼吸杂志, 2017,37(10):737-739.
- [11] 刘畅,周向东. 莫西沙星对肺结核患者血清游离氨基酸及炎症因子作用分析[J]. 内科急危重症杂志, 2017,23(4):298-300.
- [12] 刘凤,谭利新,付世民,等. 中药联合莫西沙星治疗老年性肺炎临床疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2017,19(5):492-493.
- [13] 张宗华,季乐财,邓伟忠. 含左氧氟沙星或莫西沙星治疗方案治疗耐多药肺结核临床疗效与安全性研究[J]. 中国药业, 2017,26(4):59-61.
- [14] 崇巍,段蒙新. 凝血/纤溶指标与急诊社区获得性肺炎患者院内死亡风险相关性分析[J]. 临床军医杂志, 2015,43(8):774-777.
- [15] 向仕菊,谢兴宇. 降钙素原 D-二聚体及纤维蛋白原对社区获得性肺炎的诊断价值[J]. 现代医药卫生, 2017,33(8):1149-1151.

(2018-09-18 收稿,2018-11-16 修回)

中文编辑:周 凌;英文编辑:张启芳